МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006057/08-281019
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вивитрол

Регистрационный номер: ЛСР-006057/08

Торговое наименование: Вивитрол

Международное непатентованное наименование (МНН): Налтрексон

Химическое название: 17-(Циклопропилметил)-4,5α-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он

Лекарственная форма

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

Состав

Порошок (состав на 1 флакон):

Действующее вещество: налтрексона основание – 430 мг (избыток 12,9 %).

Вспомогательное вещество: сополимер молочной и гликолевой кислоты (полимер: 75:25 DLJN1 [поли(d,l-лактид-когликолид)]).

Растворитель (состав на 1 мл): кармеллоза натрия (натрия карбоксиметилцеллюлоза), полисорбат 20, натрия хлорид, вода для инъекций, натрия гидроксид / хлористоводородная кислота. Во флаконе содержится 4,0 мл растворителя.

Описание

Стерильный порошок и стерильный растворитель для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия.

Порошок от белого или почти белого до светло-желто-коричневого цвета, без видимых посторонних включений; легко суспендируется в растворителе без образования агломератов.

Растворитель: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Восстановленная суспензия от белого до белого со слегка желтовато-коричневым оттенком цвета; должна проходить через иглу, входящую в комплект, с небольшим сопротивлением или без сопротивления. Не должно происходить выхода растворителя без суспензии.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения алкогольной зависимости

Данная версия инструкции действительна с 07.05.2018

Код АТХ: N07BB04

Фармакологические свойства

Механизм действия

Налтрексон представляет собой антагонист опиоидных рецепторов с наибольшим сродством к опиоидным мю-рецепторам. Налтрексон обладает слабой или вообще не обладает активностью агониста опиоидных рецепторов.

Помимо блокады опиоидных рецепторов, препарат не обладает или обладает в очень незначительной степени другой внутренней активностью. Применение препарата по неизвестным причинам может вызывать сужение зрачка.

Фармакодинамические свойства

Применение Вивитрола не вызывает привыкания или лекарственной зависимости. У пациентов с физической опиоидной зависимостью введение препарата вызывает симптомы отмены.

Связывание налтрексона с опиоидными рецепторами может блокировать эффекты эндогенных опиоидных пептидов. Это заметно ослабляет или полностью блокирует (обратимо) действие экзогенных опиоидов. Нейробиологические механизмы, ответственные за снижение потребления алкоголя, наблюдаемое у получавших налтрексон пациентов с алкогольной зависимостью, ясны не в полной мере, но предполагается, что механизм действия затрагивает эндогенную опиоидную систему.

Налтрексон блокирует действие опиоидов, конкурентно связываясь с опиоидными рецепторами. Блокада действия налтрексона может быть преодолена введением высоких доз опиоидов, что может привести к симптомам, связанным с не-опиоидными рецепторами, например, таким, как высвобождение гистамина.

Вивитрол не является средством аверсивной терапии и не вызывает дисульфирамоподобную реакцию при приеме опиатов или алкоголя.

Фармакокинетика

Всасывание

Вивитрол представляет собой препарат пролонгированного действия, предназначенный для внутримышечных инъекций каждые 4 недели или 1 раз в месяц. После внутримышечного введения изменение концентрации налтрексона в плазме крови характеризуется начальным пиком с максимумом примерно через 2 часа после введения и вторым пиком через 2-3 дня. Начиная приблизительно с 14-го дня после введения препарата его концентрация в плазме постепенно снижается, но измеримая концентрация сохраняется более 1 месяца.

Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация - время» налтрексона и его основного метаболита – 6-бета-налтрексола – в плазме крови пропорциональны введенной

дозе Вивитрола. Общая экспозиция налтрексона после однократного введения Вивитрола в дозе 380 мг в 3-4 раза выше по сравнению с его приемом внутрь в дозе 50 мг ежедневно более 28 дней. После первой инъекции равновесная концентрация достигается к концу междозового интервала. После повторного введения Вивитрола наблюдается минимальная кумуляция (меньше 15 %) налтрексона или 6-бета-налтрексола.

Распределение

Налтрексон слабо связывается с белками плазмы крови *in vitro* (21 %).

Метаболизм

Налтрексон подвергается активному метаболизму в организме. Основной метаболит – 6-бета-налтрексол – образуется цитозольным ферментом дигидродиолдегидрогеназой. Ферменты системы цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме налтрексона. Другими метаболитами являются 2-гидрокси-3-метокси-6-бета-налтрексол и 2-гидрокси-3-метокси-налтрексон. Налтрексон и его метаболиты образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой.

При внутримышечном введении Вивитрола по сравнению с пероральным налтрексоном образуется значительно меньше 6-бета-налтрексола, что вызвано сниженным пресистемным метаболизмом в печени.

Выведение из организма

Налтрексон и его метаболиты выводятся в основном почками, причем в неизменном виде выводится минимальное количество препарата.

Период полувыведения налтрексона составляет 5-10 дней и зависит от степени деградации полимера. Период полувыведения 6-бета-налтрексола составляет 5-10 дней.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика Вивитрола не изменяется у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (классы А и В по Чайлд-Пью). Таким больным коррекции дозы не требуется. У больных с тяжелым нарушением функции печени фармакокинетика Вивитрола не изучалась.

Почечная недостаточность

Результаты популяционного фармакокинетического анализа указывают, что почечная недостаточность легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) почти не влияет на фармакокинетику Вивитрола, и необходимость в коррекции дозы препарата отсутствует. У больных с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени фармакокинетика Вивитрола не изучалась.

Влияние пола

Исследование, проведенное с участием здоровых пациентов обоих полов (18 женщин и 18 мужчин), показало, что пол пациентов не влияет на фармакокинетику Вивитрола.

Влияние возраста и расы

Фармакокинетика Вивитрола не изучалась у пожилых пациентов и детей. Влияние расы на фармакокинетику Вивитрола не изучалось.

Известно, что препарат существенно выводится через почки, и риск нежелательных лекарственных реакций на данный препарат может быть повышен у пациентов с нарушением функции почек. Поскольку у людей пожилого возраста выше вероятность снижения функции почек, им может быть полезно регулярное наблюдение за функцией почек.

Лекарственные взаимодействия

Поскольку налтрексон не является субстратом изоферментов семейства CYP, влияние индукторов или ингибиторов этих ферментов на клиренс Вивитрола маловероятно. Исследования *in vitro* показали, что налтрексон не является ингибитором основных изоферментов семейства CYP (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) и не является индуктором CYP3A4 и CYP1A2.

Показания

1. Препарат показан для лечения алкогольной зависимости у пациентов, способных воздержаться от приема алкоголя перед началом лечения. Пациенты не должны активно потреблять алкоголь в начале лечения Вивитролом.

2. Препарат показан для предотвращения рецидива опиоидной зависимости после опиоидной детоксикации.

Лечение препаратом должно быть частью соответствующей программы устранения зависимости, включающей психосоциальную поддержку.

Противопоказания

Вивитрол противопоказан:

- пациентам, принимающим опиоидные анальгетики, в том числе пациентам с текущей физической опиоидной зависимостью;
- пациентам в состоянии острой отмены опиоидов (опиоидный абстинентный синдром);
- пациентам, не прошедшим провокационную пробу налоксоном или имеющим положительный результат анализа на наличие опиоидов в моче;
- пациентам с гиперчувствительностью к налтрексону или к любому из вспомогательных веществ, или к компонентам растворителя;

- при нарушениях функции печени тяжелой степени (включая острый гепатит и печеночную недостаточность);
- при беременности и в период грудного вскармливания;
- детям в возрасте до 18 лет.

С осторожностью

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) почти не влияет на фармакокинетику Вивитрола, и необходимость в коррекции дозы препарата отсутствует. У больных с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени фармакокинетика Вивитрола не изучалась. Поскольку налтрексон и его основной метаболит выводятся главным образом почками, рекомендуется соблюдать осторожность при применении Вивитрола пациентами с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика Вивитрола не изменяется у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (классы А и В по Чайлд-Пью). Таким больным коррекции дозы не требуется. У больных с тяжелым нарушением функции печени фармакокинетика Вивитрола не изучалась.

Как и любая другая внутримышечная инъекция, инъекции Вивитрола должны осуществляться с осторожностью у пациентов с тромбоцитопенией или любым расстройством коагуляции (например, гемофилия и тяжелая печеночная недостаточность).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Доступных данных о применении препарата Вивитрол у беременных женщин недостаточно, чтобы выявить связанный с препаратом риск значимых врождённых эффектов, выкидыша, неблагоприятных исходов у матери или плода.

Исследования эффектов препарата Вивитрол по отношению к репродуктивной функции и развитию у животных не проводились. При ежедневном пероральном введении налтрексона самкам крыс в дозах более 30 мг/кг/сутки и кроликов в дозах более 60 мг/кг/сутки отмечалось повышение частоты потери плода на раннем сроке; при этом системная экспозиция была не менее чем в 11 раз и не менее чем в 2 раза выше, чем при применении у человека, соответственно. При ежедневном пероральном введении налтрексона беременным крысам и крольчихам в период органогенеза препарат не индуцировал врождённые аномалии при применении в дозах до 200 мг/кг/сутки; при этом системная экспозиция была в 175 раз и в 14 раз выше, чем при применении у человека, соответственно. Расчётный фоновый риск значимых врождённых дефектов и

выкидышей в целевой популяции неизвестен. Любая беременность сопровождается риском врождённых дефектов, прерывания и других неблагоприятных исходов.

Связанный с заболеванием риск для матери, плода и эмбриона

Опиоидная зависимость, по поводу которой не проводилось терапии, во время беременности связана с такими неблагоприятными акушерскими исходами, как низкая масса тела при рождении, преждевременные роды и гибель плода. Кроме того, опиоидная зависимость, по поводу которой не проводилось терапии, часто приводит к дальнейшему или возобновляющемуся применению запрещённых наркотических средств.

В опубликованных исследованиях было продемонстрировано, что употребление алкоголя связано с нанесением вреда плоду, включая ограничение роста, аномалии строения лица, аномалии центральной нервной системы, поведенческие расстройства и отставание в интеллектуальном развитии.

Период грудного вскармливания

Налтрексон и его основной метаболит, 6-бета-налтрексол, определяются в грудном молоке. Отсутствуют данные об эффектах препарата по отношению к ребёнку, получающему грудное вскармливание, или о его влиянии на выработку молока. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития ребёнка и клиническую потребность матери в лечении налтрексоном, а также любые потенциальные нежелательные эффекты у получающего грудное молоко ребёнка, связанные с налтрексоном или состоянием здоровья матери.

Способ применения и дозы

Вивитрол должны вводить квалифицированные медицинские работники только с использованием имеющихся в упаковке компонентов.

До начала лечения Вивитролом продолжительность безопиоидного периода для пациентов должна составлять как минимум 7-10 дней во избежание острого синдрома отмены опиоидов, который может потребовать госпитализации.

Рекомендованная доза Вивитрола составляет 380 мг внутримышечно один раз в 4 недели или один раз в месяц. Препарат следует вводить в ягодичную мышцу, чередуя ягодицы, только с использованием входящих в комплект игл. Нельзя заменять компоненты упаковки.

Вивитрол нельзя вводить внутривенно и подкожно!

Если больной пропустит введение очередной дозы, следующая инъекция должна быть сделана как можно быстрее. Перед применением Вивитрола не требуется перорального приема налтрексона.

Возобновление лечения после перерыва

Данные о возобновлении лечения после перерыва отсутствуют. Пациенты, возобновляющие терапию Вивитролом, не должны принимать опиоиды во время возобновления терапии.

Перевод пациентов с алкогольной зависимостью с перорального налтрексона на Вивитрол

Нет систематических данных о переводе больных с перорального налтрексона на Вивитрол.

Перевод пациентов с бупренорфина, бупренорфина/налоксона или метадона

Не имеется систематически собранных данных о переводе больных с бупренорфина или метадона на Вивитрол, однако обзор пострегистрационных клинических случаев показал, что некоторые пациенты могут испытывать тяжелые проявления острого синдрома отмены при переходе от терапии агонистами опиоидных рецепторов к терапии антагонистами опиоидных рецепторов. При переводе с бупренорфина или метадона синдром отмены может возникать в течение 2 недель. Медицинский персонал должен быть готов к лечению синдрома отмены при помощи неопиоидных лекарственных средств.

Указания по приготовлению суспензии

Чтобы обеспечить точное дозирование, необходимо четко следовать указаниям по приготовлению и введению препарата.

Для приготовления суспензии следует использовать только поставляемый в комплекте растворитель. Вводить препарат следует только находящейся в комплекте иглой. Компоненты упаковки (флакон с порошком, флакон с растворителем, игла для приготовления суспензии и игла для инъекции с защитным колпачком) необходимы для введения препарата. В комплекте также находится запасная игла для инъекции с защитным колпачком. Не заменяйте находящиеся в комплекте компоненты.

Перед приготовлением достаньте упаковку с препаратом из холодильника и дайте ей нагреться до комнатной температуры (примерно 45 мин).

Перед применением препарат необходимо проверить на отсутствие механических включений и изменения цвета. Правильно перемешанная суспензия должна быть от белого до белого со слегка желтовато-коричневым оттенком цвета, без комков и свободно стекать по стенкам флакона.

Суспензию должны готовить и вводить квалифицированные медицинские работники.

Соблюдайте правила асептики.

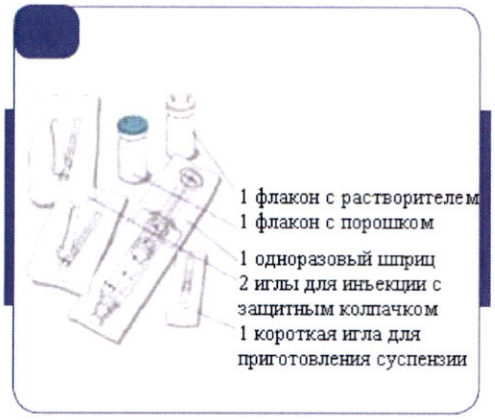
Чтобы уменьшить риск травмы от укола иглой:

Не отсоединяйте намеренно устройство защиты иглы.

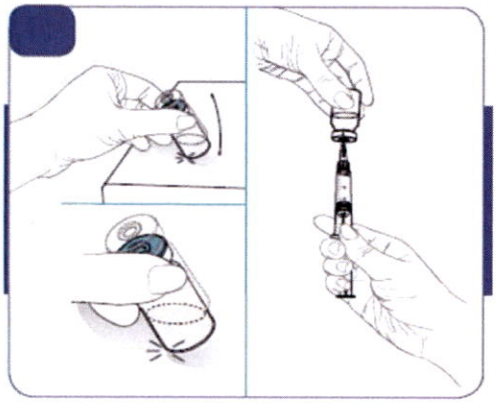
Выбросьте погнутую или поврежденную иглу в контейнер для острых предметов и используйте запасную иглу, входящую в комплект. Не пытайтесь выпрямлять иглу или задействовать устройство защиты иглы, если игла погнута или повреждена.

Осторожно обращайтесь с устройством защиты иглы, чтобы игла не вылезла наружу.

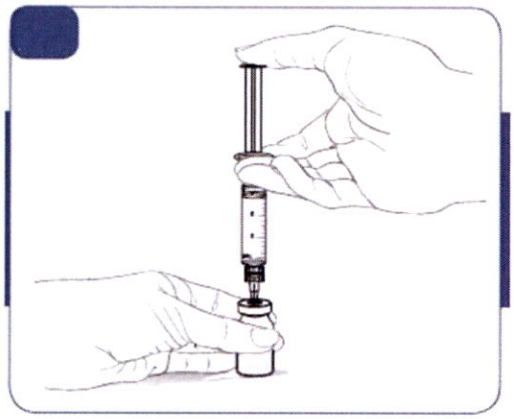
Не нажимайте на колпачок иглы свободной рукой.



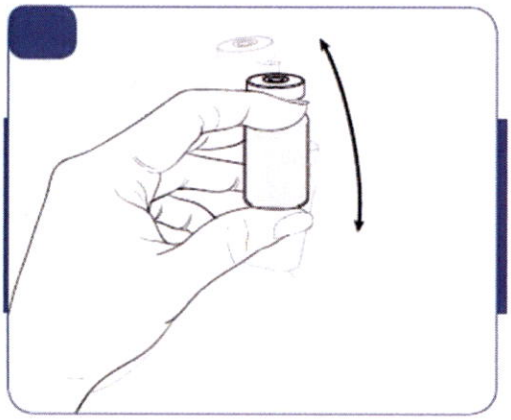
В набор входят: 1 флакон с порошком, 1 флакон с растворителем, 1 одноразовый шприц, 1 короткая игла для приготовления суспензии, 2 иглы для инъекции с защитным колпачком, инструкция по медицинскому применению препарата.



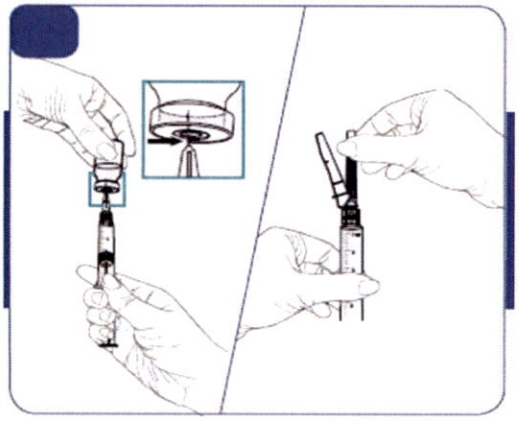
1. Перед использованием достаньте упаковку с препаратом из холодильника и дайте ей нагреться до комнатной температуры (примерно 45 мин).
2. Для облегчения перемешивания постучите донышком флакона с порошком по твердой поверхности, чтобы разрыхлить порошок.
3. Снимите алюминиевые крышки с обоих флаконов. **Не используйте препарат, если крышки флаконов повреждены или отсутствуют.**
4. Протрите горлышки флаконов спиртовой салфеткой.
5. Наденьте короткую иглу для приготовления суспензии на шприц и отберите 3,4 мл растворителя из флакона с растворителем. Во флаконе останется некоторое количество растворителя.



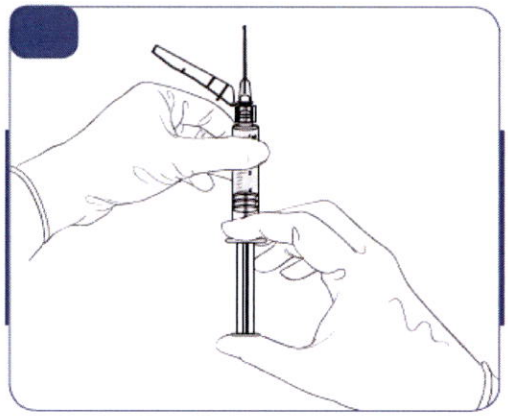
Введите 3,4 мл растворителя во флакон с порошком.



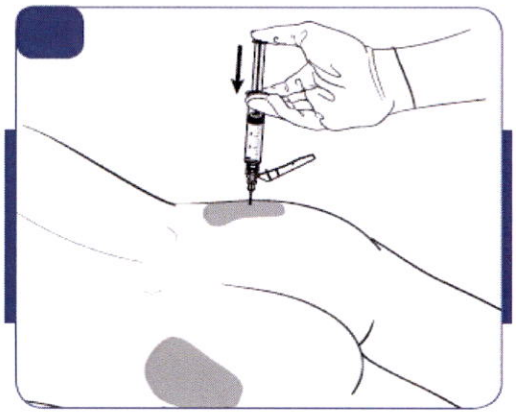
Перемешайте растворитель и порошок, интенсивно встряхивая флакон в течение примерно 1 мин. Перед тем как продолжить, убедитесь, что суспензия однородна. Правильно перемешанная суспензия должна быть от белого до белого со слегка желтовато-коричневым оттенком цвета, без комков и свободно стекать по стенкам флакона.



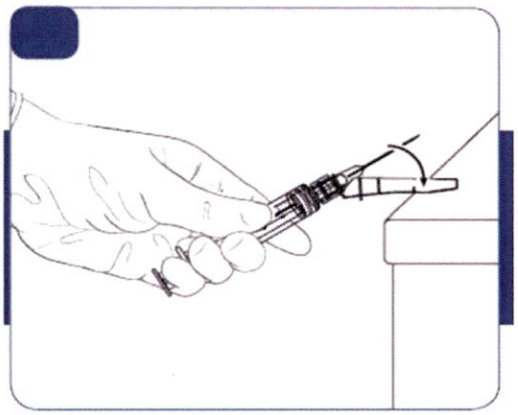
1. Сразу же после приготовления отберите в шприц 4,2 мл суспензии, используя иглу для приготовления суспензии.
2. Снимите эту иглу и наденьте на шприц иглу для инъекции. Для этого откройте и наполовину отогните край оболочки блистерной упаковки иглы для инъекции. Возьмитесь за основание иглы (не за колпачок). Прикрепите люэровский наконечник иглы к шприцу легким вращающим движением по часовой стрелке. Плотно установите иглу на защитном устройстве, нажав и повернув по часовой стрелке. Стяните колпачок с иглы - не крутите его, поскольку это может привести к расшатыванию иглы.



Перед инъекцией постучите по шприцу для высвобождения пузырьков воздуха, затем осторожно надавите на поршень, пока в шприце не останется **4 мл** суспензии. Суспензия готова для **немедленного** введения.



1. Круговым движением протрите место инъекции спиртовой салфеткой и дождитесь высыхания места инъекции. Не прикасайтесь к месту инъекции до введения препарата.
2. Иглу шприца вводят глубоко в ягодичную мышцу. После этого подсасывающим движением поршня проверяют, не попала ли игла в сосуд (если попала, в шприц забрасывается кровь). При появлении крови или при забивании иглы необходимо повторить процедуру, предварительно заменив иглу на запасную.
3. Препарат вводят плавным движением глубоко в ягодичную мышцу. Суспензию вводят попеременно в разные ягодицы.
4. Вивитрол нельзя вводить внутривенно и подкожно.



После введения препарата закройте иглу защитным колпачком, прижав его одной рукой к твердой поверхности и держа в направлении от себя. Использование предохраняющего колпачка предупреждает разбрызгивание жидкости, которая может оставаться на игле после инъекции. Убедитесь, что игла полностью закрыта защитным колпачком. Выбросьте использованные и неиспользованные компоненты упаковки.

Побочное действие

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в других разделах инструкции:

- Случайная передозировка опиоидов (см. раздел «Особые указания»);
- Реакции в месте инъекции (см. раздел «Особые указания»);
- Острый синдром отмены (см. раздел «Особые указания»);
- Гепатотоксичность (см. раздел «Особые указания»);
- Депрессия и суицидальное поведение (см. раздел «Особые указания»);
- Эозинофильная пневмония (см. раздел «Особые указания»);
- Реакции гиперчувствительности (см. раздел «Особые указания»).

Данные клинических исследований

В клинических исследованиях у пациентов с алкогольной зависимостью длительностью до 6 месяцев 9 % пациентов, получавших лечение Вивитролом, прекратили лечение из-за возникновения побочных эффектов по сравнению с 7% пациентов, получавших плацебо. Нежелательными явлениями, приведшими к большему количеству выбываний из исследования в группе, получавшей Вивитрол в дозе 380 мг, чем в группе плацебо, были реакции в месте инъекции (3 %), тошнота (2 %), беременность (1 %), головная боль (1 %) и эпизоды суицидального характера (0,3 %). В группе плацебо 1 % пациентов прекратил прием из-за реакций в месте инъекции, и 0 % пациентов – из-за других нежелательных эффектов.

В клинических исследованиях длительностью 6 месяцев 2 % пациентов с опиоидной зависимостью, которых лечили Вивитролом, прекратили лечение из-за возникновения побочных эффектов. В группе пациентов, которым вводили плацебо, лечение прекратили 2 % пациентов.

Алкогольная зависимость

Ниже перечислены побочные явления у пациентов с алкогольной зависимостью, встречающиеся в ходе клинических исследований в более чем 5 % случаев, степень выраженности этих побочных явлений характеризовалась как легкая и умеренная. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, диарея (в т. ч. частые позывы к дефекации, желудочно-кишечное расстройство, частый жидкий стул), боль в животе (включает боль в животе, боль в верхней части живота, дискомфорт в желудке, боль в нижней части живота);

Часто: сухость во рту.

Инфекции и инвазии

Очень часто: фарингит (в т. ч. стрептококковый фарингит, назофарингит).

Психиатрические нарушения

Очень часто: бессонница, нарушение сна, тревога (в т. ч. беспокойство, усиление тревоги, ажитация, обсессивно-компульсивное расстройство, паническая атака, нервозность, посттравматический стрессовый синдром);

Часто: депрессия.

Общие расстройства и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте введения, боль, болезненность, уплотнение, узелки, отек, астения (в т ч. недомогание; усталость, вялость, медлительность);

Часто: зуд, кровоподтеки.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Часто: артралгия, артрит, скованность суставов, боль в спине, скованность в спине, мышечные судороги (в т. ч. спазмы, напряженность, ригидность, подергивание мышц, скованность мышц).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (в т. ч. папулезные высыпания, потница).

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль (в т. ч. синусовая головная боль, мигрень, частые головные боли), головокружение, обморок;

Часто: сонливость, седативное состояние.

Нарушения питания и обмена веществ

Очень часто: анорексия, снижение аппетита, нарушение аппетита.

Опиоидная зависимость

Побочные явления у пациентов с опиоидной зависимостью были в основном такими же, как и у пациентов с алкогольной зависимостью.

Ниже перечислены побочные явления у пациентов с опиоидной зависимостью, встречающиеся в ходе клинических исследований в более чем 2 % случаев (частые), степень выраженности этих побочных явлений характеризовалась как легкая и умеренная.

Лабораторные показатели

Очень часто: увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы;

Часто: увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Инфекции и инвазии

Часто: назофарингит, грипп.

Психиатрические нарушения

Часто: бессонница.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: повышение артериального давления.

Общие расстройства и реакции в месте введения

Часто: боль в месте введения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: зубная боль.

Лабораторные исследования

Число эозинофилов

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших Вивитрол, наблюдалось повышение числа эозинофилов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При продолжении приема Вивитрола число эозинофилов нормализовалось в течение нескольких месяцев.

Число тромбоцитов

При приеме Вивитрола в дозе 380 мг отмечалось снижение числа тромбоцитов. В клинических исследованиях у пациентов с алкогольной зависимостью, получавших лечение Вивитролом, среднее максимальное снижение числа тромбоцитов составило $17,8 \times 10^3$/мкл по сравнению с $2,6 \times 10^3$/мкл в группе плацебо.

После 24 недель лечения у пациентов с опиоидной зависимостью, получавших Вивитрол, среднее максимальное снижение числа тромбоцитов составило $62,8 \times 10^3$/мкл по сравнению с $39,9 \times 10^3$/мкл в группе плацебо. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях при приеме Вивитрола не было отмечено увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с кровотечениями.

Повышение активности печеночных ферментов

В краткосрочных контролируемых исследованиях у пациентов с алкогольной зависимостью частота повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) при применении препарата Вивитрол была схожа с наблюдаемой при применении налтрексона перорально (1,5 % в обоих случаях) и была несколько выше наблюдаемой при приеме плацебо (0,9 %).

В 6-месячном контролируемом исследовании у пациентов с опиоидной зависимостью у 89 % из них имелся исходный диагноз гепатита С, у 41 % - исходный диагноз ВИЧ-инфекции. При применении Вивитрола часто наблюдалось повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ГГТ), частота такого повышения в группе применения Вивитрола была выше по сравнению с плацебо. Пациенты не включались в исследование, если они имели исходное значение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН). В ходе исследования повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН чаще наблюдалось у пациентов, получавших Вивитрол, чем у получавших плацебо. Повышение активности более чем в 3 раза выше ВГН было отмечено у 20 % пациентов, получавших Вивитрол, и у 13 % пациентов, получавших плацебо. Повышение активности АСТ более чем в 3 раза выше ВГН также чаще отмечалось в группе Вивитрола (14 %) по сравнению с группой плацебо (11 %). У пациентов с опиоидной зависимостью, принимавших Вивитрол, среднее максимальное увеличение активности АЛТ от исходного уровня составило 61 МЕ/л по сравнению с 48 МЕ/л в группе плацебо. Аналогично для АСТ, у пациентов с опиоидной зависимостью, принимавших Вивитрол, среднее максимальное увеличение активности АСТ от исходного уровня составило 40 МЕ/л по сравнению с 31 МЕ/л в группе плацебо.

Креатининфосфокиназа

В краткосрочных контролируемых исследованиях у пациентов с алкогольной зависимостью частота повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) от нормального уровня до начала лечения к патологическому - в конце исследования была выше у пациентов, получавших Вивитрол в дозе 380 мг (11 %) и налтрексон перорально (17 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (8%). В ходе открытых исследований у 16 % пациентов, принимавших препарат более 6 месяцев, наблюдалось повышение активности КФК. У пациентов, принимавших налтрексон перорально и препарат Вивитрол в дозе 380 мг, повышение активности КФК наиболее часто находилось в пределах 1-2х кратного превышения ВГН. Тем не менее, были зарегистрированы случаи повышения активности КФК в 4 раза выше ВГН в группе, принимающей налтрексон перорально, и в 35 раз выше ВГН в группе, принимающей Вивитрол в дозе 380 мг. В целом не наблюдалось различий между группами плацебо и налтрексона (перорального или инъекционного) по отношению к доле пациентов с активностью КФК, превышающей ВГН по крайней мере в три раза. Повышение активности КФК было связано исключительно с действием налтрексона.

У пациентов с опиоидной зависимостью частота повышения активности КФК от нормального уровня до начала лечения к патологическому – в ходе исследования была выше у пациентов, получавших Вивитрол в дозе 380 мг (39 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (32 %). Были зарегистрированы случаи аномального повышения активности КФК, достигавшего

41,8-кратного превышения ВГН в группе пациентов, принимавших плацебо, и 22,1-кратного - в группе пациентов, принимавших Вивитрол в дозе 380 мг.

Другие побочные действия, зарегистрированные в клинических исследованиях

Ниже приведен список нежелательных реакций, зарегистрированных во всех клинических исследованиях у пациентов с алкогольной и/или опиоидной зависимостью, получавших Вивитрол. Данный перечень не включает вышеперечисленные нежелательные явления, нежелательные реакции, для которых была исключена связь с приемом лекарственного средства, неинформативные явления слишком общего характера, а также явления, зарегистрированные единожды и с существенной вероятностью не являющиеся жизнеугрожающими.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Лимфаденопатия (в том числе шейный аденит), повышение числа лейкоцитов.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Стенокардия, нестабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда, сердцебиение, тромбоз глубоких вен, приливы, легочная эмболия.

Нарушения со стороны органа зрения

Конъюнктивит, нечеткое зрение.

Желудочно-кишечные нарушения

Дискомфорт в животе, колит, запор, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечные кровотечения, геморрой, острый панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость, перириктальный абсцесс.

Системные нарушения и осложнения в месте введения

Боль в груди, чувство стеснения в груди, озноб, отек лица, раздражительность, вялость, повышение температуры тела, дрожь.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Острый холецистит, желчно-каменная болезнь.

Нарушения со стороны иммунной системы

Сезонная аллергия, реакция гиперчувствительности (включая ангионевротический отек и крапивницу).

Инфекции и инвазии

Бронхит, гастроэнтерит, ларингит, пневмония, синусит, абсцесс зуба, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, прогрессирование ВИЧ-заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Нарушение лабораторных показателей

Уменьшение веса, увеличение веса.

Нарушения метаболизма и питания

Увеличение аппетита, обезвоживание, тепловой удар, повышение концентрации холестерина в крови.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Тугоподвижность суставов, мышечные спазмы, миалгия, боли в конечностях.

Нарушения со стороны нервной системы

Аневризма артерии головного мозга, судороги, нарушение внимания, извращение вкуса, психические нарушения, мигрень, ишемический инсульт, парестезии.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

Замершая беременность (самопроизвольный выкидыш).

Психические нарушения

Необычные сновидения, ажитация, синдром отмены алкоголя, эйфорическое настроение, бред, снижение либидо.

Респираторные, торакальные нарушения и нарушения средостения

Хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, боли в ротоглотке, заложенность пазух.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Ночная потливость, зуд, повышенное потоотделение.

Побочные явления, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения

В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Отчеты о других препаратах для внутримышечного введения, содержащих микросферы из полилактид-ко-гликолида (ПЛГ)

Окклюзия артерии сетчатки

В ходе пострегистрационных наблюдений очень редко сообщалось о возникновении окклюзии артерии сетчатки после инъекции другого препарата, содержащего микросферы из полилактид-ко-гликолида (ПЛГ). Это нежелательное явление было зарегистрировано в присутствии аномального артериовенозного анастомоза. Ни одного случая окклюзии артерии сетчатки не было зарегистрировано во время клинических исследований Вивитрола или в пострегистрационных наблюдениях. Вивитрол следует вводить внутримышечно в ягодичную мышцу, необходимо соблюдать осторожность для избегания случайного попадания в кровеносный сосуд.

Передозировка

Данные о передозировке ограниченны. Однократные дозы до 784 мг вводили 5 здоровым добровольцам. У них не было отмечено никаких серьезных или тяжелых побочных явлений.

Наиболее распространенными побочными явлениями были реакции в месте инъекции, тошнота, боль в животе, сонливость и головокружение. Значительного повышения активности печеночных ферментов не отмечалось.

В случае передозировки следует проводить соответствующее поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Пациенты, получающие лечение Вивитролом, могут не испытывать эффекта от приема опиоид-содержащих препаратов. Налтрексон является антагонистом опиод-содержащих лекарственных средств (например, препаратов от кашля, простуды, противодиарейных препаратов и опиодных анальгетиков).

Исследования *in vitro*. Поскольку налтрексон не является субстратом изоферментов семейства CYP, маловероятно влияние индукторов или ингибиторов этих ферментов на клиренс Вивитрола. Исследования *in vitro* показали, что налтрексон не является ингибитором основных изоферментов семейства CYP (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) и не является индуктором CYP3A4 и CYP1A2.

Особые указания

Уязвимость к передозировке опиоидов

После опиоидной детоксикации у пациентов обычно снижена толерантность к опиоидам. Вивитрол блокирует действие экзогенных опиоидов в течение 28 дней после введения. Однако по мере того, как блокада ослабевает и, в конце концов, полностью исчезает, пациенты, которые принимали Вивитрол, могут реагировать на меньшие дозы опиоидов (в сравнении с теми, что применялись ранее) так же, как они реагировали бы вскоре после завершения детоксикации. Это может привести к потенциально опасной для жизни опиоидной интоксикации (нарушению или остановке дыхания, сосудистому коллапсу и т. д.) при использовании ранее переносимых пациентом доз опиоидов. Известны случаи смертельной передозировки опиоидами у пациентов, которые принимали опиоиды в конце интервала действия дозы, в случае пропуска следующей инъекции или после отмены терапии Вивитролом.

Пациенты, прошедшие лечение Вивитролом, могут быть более чувствительны к опиоидам, в том числе к меньшим дозам, особенно в конце интервала действия дозы (т. е. примерно через месяц после инъекции Вивитрола), или в случае пропуска следующей инъекции. Пациентов и членов их семей следует предупредить о повышенной чувствительности к опиоидам и о риске передозировки опиоидами.

Несмотря на то, что Вивитрол является сильным антагонистом опиоидных рецепторов с длительным фармакологическим действием, вызванную им блокаду можно преодолеть. Концентрация экзогенных опиоидов в плазме сразу после их однократного приема может быть

достаточна для преодоления конкурентной блокады опиоидных рецепторов. Это создает потенциальную опасность для пациентов, которые пытаются самостоятельно преодолеть блокаду путем введения больших доз экзогенных опиоидов, что может привести к жизнеугрожающей опиоидной интоксикации или смертельной передозировке. Пациенты должны осознавать всю серьезность последствий попытки преодолеть блокаду опиоидных рецепторов.

Реакции в месте инъекции

Инъекции Вивитрола могут сопровождаться болью, болезненной чувствительностью, уплотнением, отеком, эритемой и зудом. В некоторых случаях реакции в месте инъекции могут быть очень тяжелыми. Во время клинических исследований у одного пациента образовалось уплотнение, которое спустя 4 недели после инъекции продолжало увеличиваться с последующим развитием некроза, для удаления которого потребовалось хирургическое вмешательство. В ходе пострегистрационных наблюдений были отмечены другие случаи реакций в месте инъекции, включающие уплотнение, воспаление подкожной клетчатки, гематому, абсцесс, стерильный абсцесс и некроз, для устранения некоторых из них потребовалось хирургическое вмешательство, включая обработку некротических тканей. В некоторых случаях в месте введения образовались рубцы. Зарегистрированные случаи наблюдались в первую очередь у женщин.

Вивитрол предназначен для инъекции в ягодичную мышцу, случайное подкожное введение препарата может увеличить вероятность возникновения тяжелых побочных реакций в месте введения. Игла для инъекции, входящая в комплект упаковки, разработана специально для введения препарата Вивитрол и ни в коем случае не должна заменяться какой-либо другой иглой. В некоторых случаях из-за особенностей телосложения длина иглы может оказаться неподходящей для проведения внутримышечной инъекции. Поэтому врач, перед тем как сделать инъекцию, должен убедиться, что игла подходит его пациенту. В случае если игла не подходит, следует назначить другое лечение.

Пациентов следует предупреждать о необходимости информировать лечащего врача о возникновении любой реакции в месте инъекции препарата. В случае возникновения признаков абсцесса, воспаления подкожной клетчатки, некроза или значительной припухлости следует принять решение о целесообразности хирургического вмешательства.

Синдром отмены опиоидов

Симптомы синдрома спонтанной отмены опиоидов, связанного с прекращением употребления опиоидов пациентами с зависимостью, некомфортны, но обычно не являются тяжелыми или требующими госпитализации. Однако острый синдром отмены, развивающийся после введения опиоидного антагониста у опиоид-зависимых пациентов, может быть достаточно тяжелым и потребовать госпитализации. В ходе пострегистрационного применения налтрексона

зарегистрированы случаи с достаточно тяжелыми симптомами синдрома отмены, потребовавшими госпитализации и в некоторых случаях лечения в блоке интенсивной терапии.

Для предотвращения возникновения синдрома отмены у опиоид-зависимых пациентов или обострения уже существующего субклинического синдрома отмены пациенты с опиоидной зависимостью, в том числе получающие лечение против алкогольной зависимости, не должны принимать опиоиды (в т. ч. трамадол) перед началом лечения Вивитролом. Для пациентов, ранее зависимых от опиоидов короткого действия, рекомендуется безопиоидный интервал не менее 7 - 10 дней. Пациенты, принимавшие бупренорфин или метадон, могут быть подвержены симптомам синдрома отмены до двух недель.

Если лечащий врач считает необходимым и целесообразным более быстрый переход от терапии агонистом к терапии антагонистом, за пациентом должно проводиться тщательное медицинское наблюдение в условиях, в которых можно лечить синдромом отмены.

Медицинские работники всегда должны быть готовы лечить синдром отмены симптоматически при помощи не-опиоидных препаратов, поскольку нет абсолютно надежного способа для определения того, был ли соблюден достаточный безопиоидный период. Может использоваться провокационная проба с налоксоном, однако известно несколько клинических случаев развития синдрома отмены, несмотря на отрицательный результат токсикологического анализа мочи или отрицательную провокационную пробу с налоксоном (обычно при переходе от лечения бупренорфином). Пациенты должны быть осведомлены о рисках, связанных с синдромом отмены, и стимулированы к тому, чтобы дать точный отчет о последнем применении опиоидов. При лечении алкогольной зависимости пациенты должны быть также проверены на предмет опиоидной зависимости и любого недавнего использования опиоидов до начала лечения Вивитролом. Острый опиоидный синдром отмены наблюдался у пациентов с алкогольной зависимостью в случаях, когда лечащий врач не знал о применении опиоидов или опиоидной зависимости.

Гепатотоксичность

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата Вивитрол были зарегистрированы случаи гепатита и клинически значимого нарушения функции печени, а также преходящего бессимптомного повышения активности печеночных трансаминаз. Хотя применение Вивитрола у пациентов с клинически значимыми заболеваниями печени не изучалось систематически, в клинические исследования были включены пациенты с бессимптомным течением вирусных гепатитов. В случаях обнаружения у пациентов повышенной активности трансаминаз часто выявлялись другие причинные или сопутствующие этиологические факторы, в том числе ранее существовавшая алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты В и/или С и

сопутствующее применение других потенциально гепатотоксичных препаратов. Хотя клинически значимое нарушение функции печени обычно не считается проявлением синдрома отмены опиоидов, синдром острой отмены может привести к системным последствиям, в т. ч. к острому поражению печени.

Пациентов следует предупредить о риске возникновения нарушений функции печени и посоветовать обращаться за медицинской помощью в случае возникновения симптомов острого гепатита. При возникновении таких симптомов лечение Вивитролом должно быть прекращено.

Депрессия и суицидальное поведение

Следует внимательно следить за появлением признаков депрессии или суицидальных мыслей у пациентов с алкогольной и/или опиоидной зависимостью, в том числе пациентов, получающих лечение Вивитролом. Членов семей и ухаживающих за пациентами людей следует предупредить о необходимости внимательно следить за возникновением признаков депрессии или суицидального поведения и немедленно сообщать о возникновении таких симптомов лечащему врачу.

Алкогольная зависимость

В ходе контролируемых клинических исследований применения Вивитрола у пациентов с алкогольной зависимостью суицидальное поведение (суицидальные мысли, попытки самоубийства, совершенные самоубийства) наблюдалось нечасто, однако встречалось чаще в группе пациентов, получающих лечение Вивитролом, чем в группе пациентов, получающих плацебо (1 % против 0%). В некоторых случаях суицидальные мысли и поведение были зафиксированы у пациента после завершения исследования, но были последствием депрессии, развившейся во время лечения препаратом. Имело место два совершенных самоубийства, в обоих случаях пациенты лечились Вивитролом.

Прекращение приема препарата, связанное с проявлением депрессии, чаще происходило в группе пациентов, принимающих Вивитрол (1 %), чем в группе плацебо (0%).

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании неблагоприятные явления, связанные с депрессией, наблюдались у 10 % пациентов, получающих лечение Вивитролом в дозе 380 мг, а в группе пациентов, получающих плацебо, – у 5 %.

Опиоидная зависимость

Во время открытого долгосрочного исследования безопасности препарата Вивитрол, проведенного в США, побочные явления суицидальной направленности (угнетенное настроение, суицидальные мысли, попытки самоубийства) были отмечены у 5 % пациентов с опиоидной зависимостью, получавших Вивитрол в дозе 380 мг (n = 101), и у 10 % пациентов, получающих пероральный налтрексон (n = 20). В ходе 24-недельного плацебо-контролируемого исследования,

проведенного в РФ и включавшего 250 опиоид-зависимых пациентов, такие неблагоприятные явления, как угнетенное настроение или суицидальные мысли, не были выявлены ни в группе пациентов, получающих лечение Вивитролом в дозе 380 мг, ни в группе пациентов, получающих инъекции плацебо.

Устранение блокады Вивитрола для купирования боли

В экстренной ситуации в случае с пациентами, получающими лечение Вивитролом, предлагаемым способом снятия боли является регионарная анальгезия или применение не-опиоидных анальгетиков. Если пациентам требуется применение опиоидных анальгетиков для анестезии или анальгезии, такие пациенты должны находиться под постоянным медицинским наблюдением анестезиолога, не вовлеченного в проведение хирургической или диагностической процедуры. Терапия опиоидными анальгетиками во избежание проблем с дыханием должна проводиться специалистами, обученными использованию обезболивающих препаратов и способными справиться с респираторными эффектами сильнодействующих опиоидов, способными обеспечить проходимость дыхательных путей и искусственную вентиляцию легких. Независимо от средства, выбранного для устранения блокады Вивитрола, пациент должен находиться под постоянным наблюдением квалифицированного медицинского персонала в специально оборудованном отделении реанимации.

Эозинофильная пневмония

В ходе клинических исследований препарата Вивитрол зарегистрированы один диагностированный случай и один случай подозрения на эозинофильную пневмонию. В обоих случаях больным потребовалась госпитализация, лечение проводилось с помощью антибиотиков и глюкокортикостероидов. Подобные случаи зарегистрированы и в ходе пострегистрационного наблюдения. Если у пациента, получающего лечение Вивитролом, развиваются прогрессирующие одышка и гипоксемия, то следует рассматривать диагноз эозинофильной пневмонии. Пациенты должны быть предупреждены о риске эозинофильной пневмонии, и им необходимо посоветовать обратиться к врачу в случае развития симптомов пневмонии. Врачам следует учитывать возможность развития эозинофильной пневмонии у пациентов, резистентных к антибиотикам.

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции

Случаи возникновения крапивницы, ангионевротического отека и анафилактических реакций были зарегистрированы в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Пациентов следует предупредить, что в случае развития реакций гиперчувствительности следует немедленно обратиться к врачу и прекратить дальнейшее лечение препаратом.

Внутримышечные инъекции

Как и любая другая внутримышечная инъекция, инъекции препарата Вивитрол должны осуществляться с осторожностью у пациентов с тромбоцитопенией или любым расстройством коагуляции (например, гемофилия и тяжелая печеночная недостаточность).

Отмена алкоголя

Применение Вивитрола не только не исключает, но и не снижает проявление симптомов, связанных с отменой приема алкоголя.

Влияние на лабораторные исследования

При проведении некоторых иммуноферментных анализов мочи возможно появление ложноположительных результатов на ряд наркотических препаратов, в особенности на опиоиды. Дополнительная информация приводится в инструкциях по проведению конкретных анализов.

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика Вивитрола не были изучены при применении у детей.

Пожилые пациенты

В исследованиях применения препарата Вивитрол у лиц с алкогольной зависимостью 2,6 % (n = 26) пациентов были старше 65 лет, 1 пациент был старше 75 лет. Клинические исследования Вивитрола включали недостаточно лиц в возрасте от 65 лет и старше для того, чтобы определить, реагируют ли они иначе, чем молодые пациенты. В исследованиях применения препарата Вивитрол у лиц с опиоидной зависимостью не участвовали лица старше 65 лет. Фармакокинетика Вивитрола не была изучена у лиц пожилого возраста.

Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой

В ходе лечения препаратом Вивитрол может возникать головокружение, поэтому пациентам следует воздержаться от вождения транспорта, а также от работы с техникой до установления индивидуальной переносимости препарата.

Форма выпуска

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 380 мг.

Порошок

Количество порошка, содержащее 430 мг налтрексона (избыток 12,9 %), помещают в стеклянный флакон вместимостью 5 мл, укупоренный резиновой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой, облегчающей вскрытие.

Растворитель

4 мл растворителя помещают в стеклянный флакон вместимостью 5 мл, укупоренный резиновой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой, облегчающей вскрытие.

Один флакон с порошком, один флакон с 4 мл растворителя, один 5 мл шприц, одну короткую иглу для приготовления суспензии, две иглы для инъекции с защитным колпачком помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

В холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С. При температуре не выше 25 °С не более 7 дней.

Не подвергать воздействию температур выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Срок годности

Срок годности порошка – 3 года.

Срок годности растворителя – 4 года.

Срок годности комплекта указывается по наименьшему сроку годности компонентов (порошок, растворитель), входящих в комплект.

Вивитрол следует использовать сразу после приготовления суспензии.

Предназначен только для одноразового использования.

Не использовать после истечения срока годности.

Производитель

Производство лекарственной формы и первичная упаковка

Алкермес, Инк.,

265 Олинджер Секл, Уилмингтон, Огайо 45177-2484, США

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества

Силаг АГ,

Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации

ООО «Джонсон&Джонсон» Федорова А.В.

